

博士の学位論文審査結果の要旨

申 請 者 氏 名 大井 康史

横浜市立大学大学院医学研究科 救急医学

審 査 員

主 査 横浜市立大学大学院医学研究科 教授 井濱 容子

副 査 横浜市立大学大学院医学研究科 准教授 倉澤 健太郎

副 査 横浜市立大学附属病院臨床検査部 准教授 山崎 悦子

Quantitative capillary refill time predicts sepsis in patients with suspected infection in the emergency department: an observational study

(定量化毛細血管再充満時間を用いて敗血症を予測する検討)

1. 序論

救急初期診療において、患者の重症度を迅速に同定することは患者予後に影響するため重要である。血中乳酸値はショックの代表的なパラメーターの一つとなり、近年では敗血症・ICU 患者において乳酸値の上昇と死亡率上昇との関連が示唆されている (Shapiro et al, 2005; Nichol et al, 2011)。また乳酸値の他にショックの代表的なパラメーターの一つとして血中の塩基欠乏 (Base Deficit : BD) があり、外傷患者における死亡群で BD が低いことを報告され、集中治療室における患者死亡群で乳酸値とともに BD が低いことも報告されている。血中乳酸値や BD はショックの程度の評価や治療の効果判定に有用であるため、特に重症患者においては繰り返し測定されることとなる。しかし、採血のための血管穿刺や動脈内カテーテル (動脈ライン) の留置を必要とするため、侵襲的であり合併症のリスクが存在する。

他方、非侵襲的なショックの代表的なパラメーターとしては、毛細血管再充満時間 (Capillary refill time: CRT) が挙げられるが (Beecher et al, 1947), CRT は検者が視覚的にとらえて計測した時間を半定量的に評価するため、客観性と再現性に乏しい。そこでパルスオキシメータの原理を応用して定量化した毛細血管再充満時間 (Quantitative Capillary refill time: Q-CRT) を測定できる機器を用いて森村らは、乳酸値や BD で規定したショックの程度を解析し、CRT の定量化が可能な機器を用いて集中治療室症例における Q-CRT と動脈血乳酸値が相関すると報告した。

CRT に関しての報告はさまざまあり、その中でも敗血症患者の CRT は延長している傾向にあると報告されている (Ait-Oufella et al, 2014; Alegria et al, 2017)。そこで今回我々は定量的に CRT を測定する Q-CRT を用いることで客観的に敗血症患者を見つけることができるかどうかを検討した。

2. 方法

本研究は多施設、後ろ向き観察研究であり、横浜市立大学附属病院と横浜市立市民病院で施行された。本研究は横浜市立大学附属病院倫理委員会において承認され (B150801105)、かつ横浜市立市民病院倫理委員会においても承認されている (17-07-01)。

対象は救急外来で Q-CRT の測定が施行され、かつ感染症が疑われた患者。敗血症を予測するにあたり Q-CRT, qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) scores ≥ 2 , SIRS (systemic inflammatory response syndrome) scores ≥ 2 , 乳酸値, Q-CRT $> \text{cutoff} + \text{qSOFA}$

scores ≥ 2 に対して感度, 特異度, 曲線下面積 (Area Under the Curve; AUC) を DeLong 検定を用いて Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い検討した. 両側検定 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とした.

3. 結果

横浜市立大学附属病院では, 1323 人が 2015 年 11 月から 2017 年 3 月までの間に救急外来に救急搬送され 286 人 (21.6%) に Q-CRT の測定を施行し, そのうち 31 人に感染症が疑われた. 横浜市立市民病院では, 1152 人が 2017 年 8 月から 2018 年 4 月までに救急外来に救急搬送され 71 人 (6.1%) に Q-CRT の測定を施行し, そのうち 44 人に感染症が疑われた. 今回の研究では 75 人 (21%) に感染症が疑われ, 27 人 (36%) が非敗血症群に割り振られ, 48 人 (64%) が敗血症群に割り振られた.

ROC を用いて Q-CRT が敗血症を予測しうる程度を解析し, qSOFA scores ≥ 2 (以下 qSOFA), SIRS scores ≥ 2 (以下 SIRS), 動脈血乳酸値 (以下乳酸値) のそれぞれと Q-CRT を比較した. 敗血症を予測するにあたり Q-CRT は qSOFA と比較して同等であった (AUC: 0.74 vs. 0.83). Q-CRT と SIRS を比較しても敗血症を予測する AUC は同等であった (AUC: 0.74 vs. 0.61). Q-CRT と乳酸値を比較しても敗血症を予測する AUC は同等であった (AUC: 0.74 vs. 0.76). また敗血症を予測するにあたってのそれぞれの感度・特異度は, Q-CRT で感度 58%・特異度 81%, qSOFA で感度 66%・特異度 100%, SIRS で感度 81%・特異度 40%, 乳酸値で感度 72%・特異度 81%であった.

次に Q-CRT > cutoff + qSOFA scores ≥ 2 (以下 Q-CRT+qSOFA) と qSOFA, SIRS, 乳酸値における敗血症予測の比較を行った. 敗血症予測について Q-CRT+qSOFA と qSOFA を比較したところ敗血症を予測する AUC は同等であった (AUC: 0.82 vs. 0.83). Q-CRT+qSOFA と SIRS を比較したところ Q-CRT+qSOFA のほうが敗血症を予測する AUC が高かった (AUC: 0.83 vs. 0.61). Q-CRT+qSOFA と乳酸値を比較したところ敗血症を予測する AUC は同等であった (AUC: 0.82 vs. 0.76). また Q-CRT+qSOFA の敗血症を予測するにあたっての感度・特異度は, 感度 83%・特異度 81%であった.

4. 考察

今回の研究では, qSOFA と敗血症を予測する AUC が同等である Q-CRT は qSOFA と同様に有用である可能性があり, Q-CRT+qSOFA は qSOFA に比べて敗血症を予測する感度が高く, SIRS に比べて特異度が高く, 救急外来で敗血症を早期にみつけるのに有用である可能性が示唆された. 乳酸値と比較しても敗血症を予測する同等の力があり, Q-CRT を測定することによって敗血症患者の乳酸値を評価する代替え手段になる可能性が示唆された.

審査にあたり, 以下の論文要旨の説明の後に, 以下の質疑応答がなされた.

倉澤副査より以下の質問がなされた。

1. qSOFA+Q-CRT が qSOFA と比べて有用であることはわかったが、qSOFA+乳酸値と比較したらどうだったのか。これに有意差があれば非常に有用な研究になると思うがどうか。
2. Q-CRT を測定するにはどれくらい時間を要するのか。qSOFAの方がQ-CRTに比べるとすぐに測れそうだが、Q-CRTを測定することで患者の予後にどれくらい影響するのか。
3. 測定誤差があると根底がくずれてしまうので、どの指で行うのかどの段階でやればいいのかを調べる必要があるのではないか。
4. 検査を行った期間としては症例数が少ないがなぜか。
5. 今後の展望としては、研究として臨床ではなくこの機器に安定性があることを証明していくことが有用性を広めていくことに重要ではないか。
6. この機器についての展望をどう考えているか。

これらの質問に対して以下回答を得た。

1. qSOFA+Q-CRT と qSOFA+乳酸値の比較検討は行なっておらず、今後比較して検討する。
2. Q-CRT を測定するには2分ほどかかる。qSOFAは簡便であるが敗血症の見落としがあるためQ-CRTを救急外来でのトリアージなどでもちいれば、早期に敗血症患者を発見し診療までの時間が短縮できると考えている。現在勤務している市民病院はERタイプの救命センターであり、煩雑具合にもよるが30分は診療までの時間を短縮できると考えられる。早期に診療にあたれることが患者の予後にどう影響するかは検討できていない。
3. 測定誤差に関しては症例を増やして検討していく。
4. 実際にこの研究を行っていたのはほとんど自分一人で、自分の当直中でしか症例を蓄積することができなかった。今年度中にQ-CRTの機器が新しく更新され、もっと簡便に測定できるようになる。それらを使って期間を決めてトリアージナースに測定してもらうことを考えている。
5. 安定性があることを証明することはとても重要である。得られる値の客観性についてもっと詰めていかななくてはいけないと考えている。
6. この機器は非侵襲的で簡便であるため、客観性のデータを得られることと安定性を証明することができれば普及すると考えている。

山崎副査より以下の質問がなされた。

1. 測定する人による誤差はあるのか。パルスオキシメータから得られる情報ならば測定誤差はないのではないか。
2. 測定する人に誤差があるのであれば結果自体が相当ずれてくる。これでは一般的に汎用するには難しいと考えられる。そこに関しては是非検討した方が

良い.

3. 敗血症の患者で採血をしないことはない. 採血をする前に **Q-CRT** を介入するメリットをはっきりしなくてはならない.
4. この研究は自分のアイデアで始めた研究でよいか.
5. 検討項目に ΔAb が記載されているが, 発表資料での説明がないが, どのような考察をおこなったのか.

これらの質問に対して以下回答を得た.

1. **Q-CRT** はパルスオキシメータからの算出データのため測定する人での誤差はないはずだが, 実際は誤差があったと考えている. **Q-CRT** の実施に慣れていない検者の測定を観察したことがあるが, 圧迫するバルーンが指の側面をおしていたこともあり, データに影響があると感じたことがある.
2. 測定誤差を少なくする必要がある. 新しくなる機器は現在のバルーンを用いて測定するタイプではなく, パルスオキシメータのみを使用しもっと簡便に測定することが可能なため誤差を少なくできると考えている.
3. 採血を行う前に, 採血の結果が予測できることで診療にあたるまでの時間が短縮できることがメリットになると考えている.
4. **Q-CRT** と敗血症の関係については自分のアイデアで始めた.
5. 発表資料に ΔAb の記載がないことを気づかなかった. 考察はしており, 敗血症は **SOFA** スコアから定義されているため, 乳酸値があがっていない敗血症患者も存在. ΔAb は乳酸値と相関する値であるため, ΔAb には非敗血症群と敗血症群の間に有意差は認めなかった. 敗血症性ショックの患者のみで検討すると ΔAb に有意差が認められる可能性があると考えている.

井濱主査より以下の質問がなされた.

1. **Q-CRT** の機器はどここの病院でも使えるものなのか.
2. 日本の病院で行なっているとなっているが, 実際どここの病院で行なっているのか.
3. 先行文献では, 救急外来での **Q-CRT** は乳酸値と相関しなかったと報告しているが, その後の研究で救急外来での ΔAb は乳酸値と相関していると報告しているがその違いはなんであったのか.
4. 体動がつよいと使用できないとしたら, 重症の患者では使用できないのではないか.
5. **CRT** の測定方法はどうか.
6. **CRT** は **Q-CRT** よりも簡便であり有用に思えるが, **CRT** と **Q-CRT** の直接比較は行ったのか.
7. **Q-CRT** は初療の最初にしか測定していないが, 患者の治療の経過を見ることに使用はできないのか.

これらの質問に対して以下回答を得た。

1. **Q-CRT** はパルスオキシメータから算出できる値のため、ソフトウェアを導入すればどこの病院でも測定することは可能である。
2. 東京大学と横浜市立大学の 2 大学で行っている。
3. 先行文献で報告したデータは、高度救命救急センターで施行した症例のため、患者状態が重症であり不穏などで体動が激しく測定がうまくできなかったことが一番の要因と考えている。 ΔAb の報告の際に得たデータは救命センターではなく救急外来で施行したため、患者の状態は比較的落ち着いており測定ができないなどのことはなかった。
4. 重症の患者や不穏の患者の場合は、鎮静して落ち着いたところで測定する方法で対応できると考えている。
5. **CRT** は示指の爪を検者が指で 5 秒間圧迫し、爪床の色がもどるまでの時間を視覚的に計測する方法。一般的に 2 秒以上で重症といわれている。
6. **CRT** と **Q-CRT** の直接比較は行っていない。**CRT** は **Q-CRT** より簡便に行えるが客観性に乏しいので、**Q-CRT** は時間という客観性にすぐれていることがメリットと考えている。研究データの中には **CRT** が 2 秒以上かどうかのデータはあるため、今後 **Q-CRT** と比較検討してみる。
7. 現在の **Q-CRT** の機器では診療中ずっと装着していることが困難である。例えば **CT** などに移動するときには外す必要があり、治療経過の評価として継続して測定することが困難であった。新しい機器に変わると機動性がよくなり継続して測定することが可能になると考えている。治療経過の評価ができることもこの機器のメリットであると考えているため是非今後検討していきたい。

その他いくつかの質問がなされたが、いずれに対しても的確に回答がなされた。

本研究は、敗血症の患者を早期に発見し、乳酸値の代替えになることからショックの患者も早期に発見する可能性があり、今後の治療に影響する価値の高い研究と判断された。また申請者は本学位審査において質疑応答に的確に答え、本研究における深い理解と洞察力を持っていることを示した。以上より申請者は医学博士を授与されるにあたり相当であると判定した。